

Ghid de diagnostic și tratament în limfoamele de zonă marginală

Prezentul ghid a fost elaborat in conformitate cu recomandările
Societăților de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN).

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie.....	5
II. Diagnostic și clasificare	6
III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc.....	8
IV. Tratament.....	12
VI. Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizare	16
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire.....	18
VII. Bibliografie selectivă.....	20

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Limfoamele de zonă marginală (MZL) reprezintă 5–15% din totalul limfoamelor non-Hodgkin în lumea occidentală. MZL extranodale (EMZL) cuprind aproximativ 2/3 dintre MZL și pot apărea în orice localizare extranodală, de obicei în contextul stimulării antigenice cronice cauzate fie de infecții, fie de tulburări autoimune.

Stomacul este cea mai frecventă localizare, urmat de anexele oculare, plămâni și glandele salivare. MZL splenic (SMZL) reprezintă 20%, iar MZL nodal (NMZL) însumează < 10% dintre cazuri.

Heterogenitatea etiologică este probabil influențată de caracteristici intrinseci genetice/moleculare sau de factori geografici și expunerile de mediu. În general, incidența pare să fi crescut în ultimele două decenii (posibil din cauza diagnosticului patologic îmbunătățit), în ciuda unui declin al incidenței MZL gastrice asociate cu *Helicobacter pylori*. Limfocitoza clonală cu celule B de zonă marginală (CBL-MZL) reprezintă o condiție cu potențial de evoluție către MZL.

II. Diagnostic și clasificare

Diagnosticul ar trebui să urmeze clasificarea actuală a OMS din 2017 și necesită o biopsie tumorală adecvată. Celulele B tipice de zonă marginală (*centrocite-like*) au nuclei de dimensiuni mici-medii, ușor neregulați, nucleoli puțin vizibili, cromatină moderat dispersată și citoplasmă palidă.

Acumularea de citoplasmă abundentă cu colorare palidă poate duce la un aspect monocitoid. Diagnosticul diferențial depinde în principal de imunohistochimie (IHC), incluzând cel puțin CD20, CD10, CD5, CD23, cyclin D1, imunoglobulina (Ig) D și SOX-11 (Tabelul 1). Diagnosticul diferențial se va face cu limfoproliferările CD5+ (SLL/LLC și limfom de manta) și CD5- (leucemia cu celule păroase). Imunofenotipul tipic este CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+, CD43-/+, și cyclin D1-, BCL2-, annexin A1, și CD103-. Se recomandă ca biopsiile de diagnostic și monitorizare să fie revizuite și confirmate de un hematolog expert. Deși nu există criterii definitive, trebuie exclusă evoluția către DLBCL atunci când sunt clar separate grupe de celule mari reprezentând > 20% din populația neoplazică.

Tabelul 1: Markerii imunohistochimici și moleculari necesari diagnosticului MZL

Markerii imunohistochimici și moleculari în MZL			
Moleculă	Tip de test	Rezultat așteptat	Nivel de recomandare
CD20	IHC	+	Obligatory
CD5	IHC	-	Obligatory
CD23	IHC	-/+	Sugestie
CD10	IHC	-	Obligatory
IgD	IHC	Negativ	Sugestie
Cyclin D1	IHC	-	Obligatory
Mutație MYD88	PCR	-	Sugestie

Clasificare MZL

CBL-MZL	EMZL	SMZL	NMZL
Această condiție este definită de prezența celulelor B clonale circulante cu caracteristici fenotipice în concordanță cu originea în zona marginală în absența splenomegaliei, hepatomegaliei, limfadenopatiei sau altor simptome și semne care sugerează un limfom stabilit. Nu există o limită prag în numărul de limfocite B clonale pentru diferențierea CBL-MZ de MZL. Doar o minoritate (15–20%) dintre pacienți progresează la un limfom evident, cel mai adesea un SMZL.	Leziunile limfoepiteliale nu sunt nici esențiale pentru diagnostic de EMZL, nici absolut specifice pentru această entitate, ci pot fi observate în unele condiții reactive, precum și în alte subtipuri de limfom. În MZL gastric, dacă prezența infecției active cu <i>H. pylori</i> este nedemonstrată de (imuno)histochimie, trebuie reglementat prin serologie, test de respirație cu uree și/sau test de antigen de scaun. Pe lângă histologia de rutină și IHC fluorescent, studii de hibridizare <i>in situ</i> (FISH) pentru detectarea t(11;18)(p21;p21) pot fi utile pentru identificarea MZL gastrice la pacienții care este puțin probabil să răspundă la terapia cu antibiotice.	În cele mai multe cazuri, diagnosticul de limfom splenic cu celule B mici cu origine în zona marginală (SMZL) poate fi stabilit fără a fi nevoie de splenectomie, prin analiza în combinație de sânge periferic/aspirat de măduvă osoasă cu morfologie și citometrie în flux, precum și măduva osoasă cu biopsie cu histologie și IHC, revizuit de experți hematologi/hematologi. Cu toate acestea, acuratețea și reproductibilitatea acestei abordări nu a fost încă pe deplin investigată. Într-o minoritate de cazuri, diagnosticul definitiv poate să nu fie posibil fără splenectomie. Același lucru este valabil pentru diagnosticul diferențial definitiv între SMZL și limfom difuz splenic de pulpă roșie, deoarece au în comun caracteristici similare în sângele periferic și măduva osoasă. Limfocitele neoplazice din SMZL prezintă adesea vilozități citoplasmice, dar nu fiecare limfom care prezintă vilozități corespunde SMZL.	NMZL are asemănări morfologice și imunofenotipice cu alte MZL, iar diagnosticul diferențial al acestuia de la alte limfoame indolente poate fi deosebit de dificil, cu excepția cazului în care așa-numita „morfologie a celulelor B monocitoide” este proeminentă. O componentă monoclonală mică, de obicei IgM, poate fi detectată și este necesar diagnosticul diferențial cu limfomul limfoplasmocitar (LPL). Mutațiile genei MYD88 sunt detectate în majoritatea LPL-urilor, în timp ce MZL prezintă rar mutații MYD88. În toate cazurile, dar mai ales pentru NMZL, diagnosticul histopatologic trebuie stabilit în corelare cu prezentarea clinică și radiologică. NMZL este observat și la copii. În special, NMZL pediatric are caracteristici morfologice și clinice distincte. Este mult mai frecvent la băieți, de obicei se prezintă ca asimptomatic și boală localizată și are prognostic mai bun decât cazurile cu debut la adult.

III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc

Stadializarea inițială

Este obligatorie pentru toate subtipurile MZL și include:

- istoric și examen fizic, notând regiunile ganglionilor limfatici, ochii și urechile, nasul și gâtul, ficatul și splina;
- hemoleucogramă completă, cu citometrie în flux de sânge periferic obligatoriu în NMZL și SMZL și opțional în EMZL;
- biochimie, inclusiv teste ale funcției renale și hepatice;
- electroforeza proteinelor; imunofixare serică și urinară;
- lactat dehidrogenază (LDH) și b2 microglobulina (B2M);
- opțional test Coombs direct în SMZL;
- serologie pentru virusul hepatitei C (VHC) – dacă este pozitiv, inclusiv ARN-VHC (PCR) și genotipare virus;
- crioglobuline și criocrit dacă este prezent VHC;
- markerii virusului hepatitei B (HBV) și HIV.
- aspiratul de măduvă osoasă (cu morfologie și imunofenotipare) și biopsia sunt obligatorii în NMZL și SMZL și foarte recomandate în EMZL, în special în tipul nongastric și când este planificat un tratament local;
- imagistica trebuie să includă torace și abdomen complet prin tomografie computerizată (CT) sau rezonanță magnetică (RMN) și imagistica orbitelor și glandelor salivare.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) are, în general, utilitate clinică mică; este acum reconsiderată ca urmare a creșterii sensibilității echipamentelor moderne PET-CT. PET ar trebui luat în considerare, de asemenea, atunci când sunt date clinice și/sau de laborator care sugerează transformarea în grad înalt histologic și pentru a ghida biopsia nodulului limfatic.

Se poate folosi ecografia endoscopică (US) pentru MZL gastric pentru a defini infiltrația peretelui gastric și implicarea ganglionilor limfatici perigastrici.

EMZL

Pentru tipul de tract gastrointestinal se folosesc stadializările Lugano și Paris (Tabelul 2).

Tabelul 2: Stadializările Lugano și Paris în limfomul marginal gastrointestinal

Lugano		Ann Arbor adaptat Lugano	Paris	Extensia tumorală
Stadiul I	Limitat la tractul gastro-intestinal (primar unic sau multiplu, necontiguu)	I _E	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Mucoasă Submucoasă Muscularis propria Seroasă
Stadiul II II 1 II 2	Se extinde în abdomen Implicarea ganglionilor locali Implicarea ganglionilor la distanță	II _E	T1–3 N1 M0 T1–3 N2 M0	Ganglioni perigastrici Ganglioni regionali la distanță
Stadiul II E	Penetrarea seroasei cu implicarea organelor sau țesuturilor adiacente	II _E	T4 N0–2 M0	Invazia structurilor adiacente cu sau fără ganglioni abdominali
Stadiul IV	Determinare diseminată extranodală sau afectare nodală concomitentă supradiafragmatică	IV _E	T1–4 N3 M0 T1–4 N0–3 M1 T1–4 N0–3 M2	Ganglioni limfatici extra-abdominali Implicarea siturilor GI necontigue Implicarea siturilor non-GI

Procedurile specifice de stadializare și de clasificare pentru EMZL debutat în diferite locuri anatomic primare sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Procedurile de stadializare în EMZL

Localizare	Examinare
Stomac	EGD-scopie Ecografie endoscopică IHC FISH sau PCR
Intestin subțire	PCR, IHC sau hibridizare <i>in situ</i>
Colon	Colonoscopie și EGD
Anexe oculare	Imagistica pentru glandele orbitale și salivare (RMN sau CT) Imagistica capului și gâtului (RMN sau CT) PCR
Glande salivare	Examen ORL și ecografie EGD Anticorpi anti-SSA/Ro și anti-SSB/La
Plămâni	Bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar EGD
Sân	Mamografie și ecografie mamară RMN (sau scanare CT)
Tiroidă	Ecografie tiroidiană Scanarea CT a gâtului Testele funcției tiroidiene
Piele	PCR

Evaluarea prognosticului utilizează scorul MALT-IPI (Tabelul 4), care utilizează trei parametri clinici simpli (vârsta ≥ 70 de ani, stadiul III sau IV Ann Arbor și LDH crescut), fără afectarea deciziei terapeutice.

Tabelul 4: Scorul MALT-IPI

Grup de risc	Număr factori	Supraviețuire la 5 ani
Scăzut	0	70%
Intermediar	1	56%
Ridicat	2	29%

SMZL

Implică de obicei splina, ganglionii limfatici hilari, măduva osoasă și, frecvent, sângele periferic. Unii pacienți sunt diagnosticați în urma descoperirii accidentale a unei limfocitoze. În SMZL în stadiu avansat, simptomatic, caracteristicile de prezentare pot fi splenomegalia și citopenia.

Rolul PET este incert și SMZL este de obicei evaluat de CT. Ecografia abdominală poate oferi informații suplimentare pentru depistarea leziunilor focale splenice. PET-CT ar trebui luată în considerare dacă se suspectează transformarea în limfom de grad înalt.

Sunt propuse mai multe scoruri de prognostic care iau în calcul 3 parametri (intergrupul italian de limfom): hemoglobină < 12 g/dl, albumină < 35 g/l LDH crescut sau 4 parametri (HPLL): Hb, număr de trombocite, nivelul LDH și limfadenopatii extrahilare, fără afectarea deciziei terapeutice.

NMZL

Se prezintă de obicei cu limfadenopatii diseminate (mai ales cervicale și abdominale), cu sau fără afectare a măduvei osoase și sângelui periferic la diagnostic.

Stadializarea inițială urmează regulile pentru alte limfoame ganglionare, cu scopul principal de a diferenția boala localizată de boala în stadiu avansat și a avea boala măsurabilă pentru evaluarea răspunsului la tratament.

Nu există un scor prognostic pentru NMZL, dar poate fi utilizat FLIPI.

IV. Tratament

1. Pacienți nou diagnosticați – prima linie

Terapia inițială în EMZL gastric

Se recomandă terapie de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* la toți pacienții, indiferent de stadiu, pe baza protocolului local, de obicei triplă terapie cu inhibitor de pompă de protoni 4 săptămâni + claritromicină cu amoxicilină sau metronidazol pentru 10–14 zile. Se verifică rezultatul prin test antigen din fecale (la cel puțin 6 săptămâni de la începutul terapiei și cel puțin 2 săptămâni de la întreruperea inhibitorului de pompă de protoni). În caz de eșec, se administrează alternativ triplă sau cvadruplă-terapie inhibitor de pompă de protoni și antibiotice.

În formă localizată, terapia inițială cu răspuns complet de eradicare poate obține regresia limfomului și controlul bolii pe termen lung la 3/4 dintre pacienți. Perioada de timp necesară pentru a obține o remisie poate varia de la câteva săptămâni la mai mult de un an. La pacienții care obțin remisiune clinică și

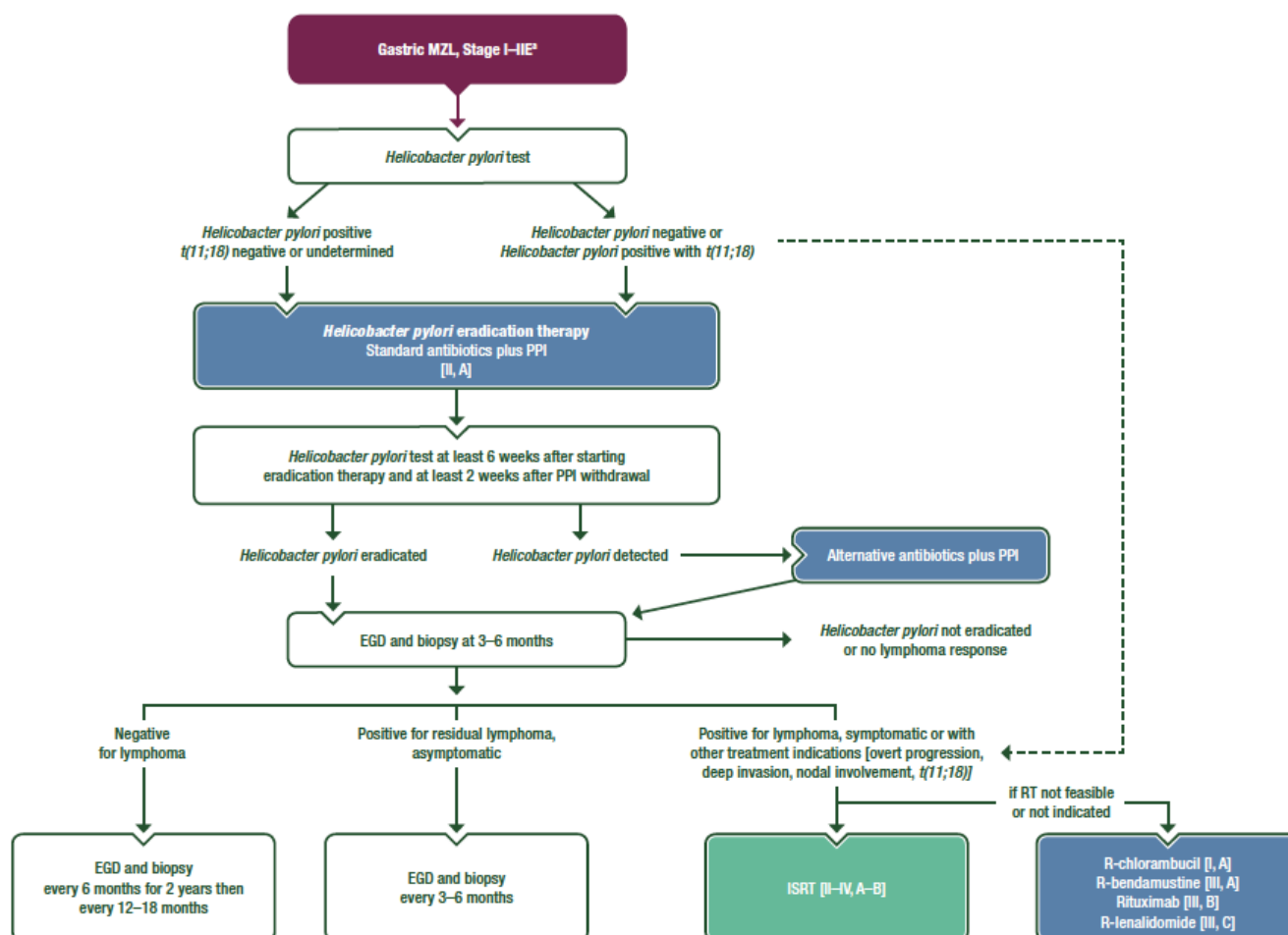


Figura 1: Algoritm de tratament pentru MZL gastric localizat

endoscopică cu eradicare de *H. pylori*, dar au limfom microscopic persistent pe histologie, este recomandat să așteptăm cel puțin 12 luni înainte de începerea unui nou tratament.

În cazurile *H. pylori* negative, este mai puțin probabilă regresia limfomului după tratamentul cu antibiotice și se recomandă începerea imediată a tratamentelor specifice anti-limfom (figurile 1 și 2). De asemenea, NCCN recomandă și utilizarea curelor R-CHOP sau R-CVP, ca regimuri preferate, combinația R-Chl fiind rezervată pacienților vârstnici sau *frail*. Opțional, se poate extinde tratamentul prin menținere cu Rituximab la 2–3 luni timp de 2 ani după prima linie.

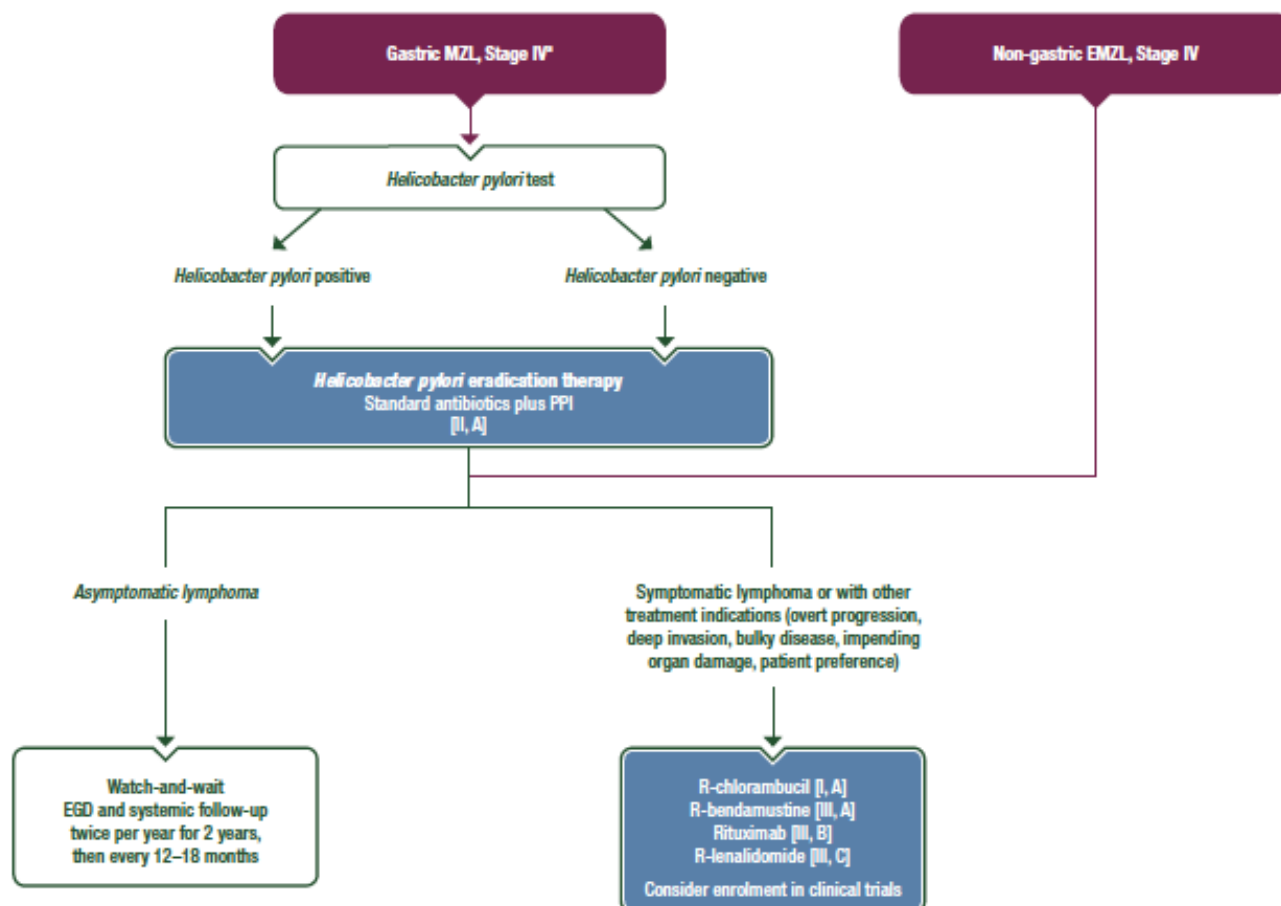


Figura 2: Algoritm de tratament pentru MZL gastric avansat și EMZL non-gastric

Terapia inițială în EMZL nongastric

Nu se recomandă terapie antibiotică, însă pacienții cu infecție HCV beneficiază de răspuns la terapie antivirală ca terapie inițială.

Stadiile I–II beneficiază de radioterapie (RT) sau tratament chirurgical cu RT ulterior în caz de margini pozitive postchirurgical sau Rituximab.

Stadiul IV beneficiază de RT țintită (ISRT), monitorizare sau tratament adecvat stadiilor avansate (vezi NMZL).

Radioterapia în EMZL: se poate obține controlul excelent al bolii folosind numai RT, susținând utilizarea dozei moderate (de exemplu: 24–30 Gy la stomac și perigastric în 3–4 săptămâni) prin RT țintită (IFRT) în EMZL gastric.

Limfoamele cu t(11;18) nu răspund de obicei la alchilanți ca unic tratament, dar sunt sensibile la analogii purinici sau rituximab. Combinația de rituximab și fludarabină a demonstrat activitate semnificativă în EMZL, dar există riscuri importante de imunotoxicitate și mielodisplazie secundară.

SMZL

La pacienții asimptomatici se recomandă o supraveghere activă (*watch and wait*) la fiecare 3–6 luni (examen fizic, ecografie abdominală, hemoleucogramă și biochimie).

La pacienții cu infecție cronică concomitentă cu VHC care nu au nevoie imediat de tratament convențional ar trebui luată în considerare terapia antivirală.

Principalele criterii de inițiere a tratamentului în SMZL sunt:

- prezența splenomegaliei progresive sau simptomatice și/sau
- orice citopenie progresivă (hemoglobină < 10 g/dl, trombocite < 80 000/ml, neutrofile < 1 000/ml).

Citopeniile autoimune se tratează specific.

Opțiuni de tratament:

- splenectomie – prima intenție cu recuperarea hematologică, uneori suficientă
- chimioterapie (vezi NMZL)
- rituximab 4–8 săptămâni
- rituximab plus chimioterapie

NMZL

La pacienții asimptomatici se recomandă monitorizare la 3–6 luni.

Tratamentul ar trebui să fie inițiat în caz de simptome B, deteriorare a hemogramei din cauza determinării în măduva osoasă, mărirea rapidă a ganglionilor limfatici sau compresia organelor vitale prin boli voluminoase.

Radioterapia ar trebui să fie luată în considerare la pacienții care prezintă boală localizată.

Chimoimunoterapia rămâne elementul esențial al tratamentului, cu combinații de tipul:

- BR (rituximab/bendamustină*)
- CR (rituximab/ciclofosfamidă) sau Chl R la pacienți *frail*
- R-CHOP (rituximab/doxorubicină/ciclofosfamidă/vincristină/prednison)
- R-CVP (rituximab/ciclofosfamidă/vincristină/prednison)
- RF (rituximab/fludarabină)
- Alte terapii cf NCCN: lenalidomidă*-rituximab (2B)

Întreținerea cu rituximab este opțională deoarece nu există dovezi din studii prospective randomizate că aceasta este superioară monitorizării după terapia de primă linie în NMZL.

La pacienții cu NMZL și concomitent hepatită cronică cu VHC tratamentul antiviral poate induce remisiunea într-o proporție mare de cazuri. La pacienții care nu au nevoie imediată de tratament al limfomului terapia antivirală ar trebui să fie considerată ca prim tratament.

2. Pacienți cu recădere

Pacienții asimptomatici pot fi observați (*watch and wait*) și RT poate fi luată în considerare pentru pacienții cu recăderea localizată a bolii. Dacă este necesar tratament sistemic, după remisiuni inițiale lungi (peste 24 de luni) poate fi repetată chimoimunoterapia.

Transplantul autolog poate fi luat în considerare la pacienții eligibili cu recidivă agresivă clinic.

În alte cazuri poate fi folosit un regim alternativ de chimoimunoterapie.

Într-un studiu de fază II, ibrutinib în monoterapie a fost aprobat în SUA la pacienții care au primit cel puțin o terapie cu anticorpi monoclonali anti CD20.

Opțiuni de tratament:

- bendamustină* + obinutuzumab* (nerecomandat după tratament anterior cu bendamustină)
- bendamustină* + rituximab* (nerecomandat după tratament anterior cu bendamustină)
- inhibitori BTK*
 - Acalabrutinib
 - Zanubrutinib (recădere/refractor după cel puțin un tratament anterior cu anti-CD20)
 - Pirtobrutinib după iBTK covalenți
- CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) + rituximab
- CVP (ciclofosamidă, vincristină, prednison) + rituximab
- lenalidomidă* + rituximab

Alte regimuri recomandate:

- ibrutinib*
- lenalidomidă* + obinutuzumab*
- rituximab* (la durata de remisiune lungă)

Tratament de consolidare și extindere:

- după bendamustină* + obinutuzumab* se poate continua cu obinutuzumab* menținere pentru boală refractară la rituximab (1 g la 8 săptămâni pentru un total de 12 doze)
- transplant autolog
- transplant allogeneic în cazuri selectate

În linia a treia se poate utiliza și:

- PI3K inhibitor – Copanlisib*
- CAR-T anti-CD19 Axicabtagene ciloleucel*

VI. Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizare

EMZL gastric se evaluează prin endoscopie inițial la 3 luni după antibioterapie, la 3–6 luni după rituximab sau ISRT, criteriile de răspuns fiind prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Criterii de răspuns în EMZL gastric conform GELA

Sistemul de clasificare GELA propus pentru a defini răspunsul histologic al MZL gastric după eradicarea <i>Helicobacter pylori</i>		
CR	Remisiune histologică completă	Lamina propria (LP) normală sau liberă și/sau fibroză +/- celule plasmatică împrăștiată și celule limfoide mici în LP, fără leziuni limfoepiteliale (LEL)
pMRD	MRD probabilă	LP liberă și/sau fibroză cu agregate de celule limfoide sau noduli limfoizi în LP/muscularis mucosa (MM) și/sau submucoasă (SM), fără LEL
rRD	Boală reziduală responsivă	LP liberă focal și/sau fibroză cu infiltrat limfoid dens, difuz sau nodular, extins în jurul glandelor din LP, LEL focal sau absent
NC	Fără modificări	Infiltrat limfoid dens, difuz sau nodular, LEL de obicei prezent

În caz de CR se va continua evaluarea endoscopică la fiecare 3–6 luni în următorii 5 ani, apoi anual sau la nevoie. În caz de lipsă de răspuns, recădere după antibiotic sau RT, se va continua cu opțiunile de prima linie sau tratament local (ISRT).

Pentru EMZL nongastric, NMZL și SMZL se va evalua răspunsul la fiecare 3–6 luni în următorii 5 ani, apoi anual sau la nevoie. Criteriile de răspuns pentru SMZL sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Criterii de răspuns în SMZL

Criteriile de răspuns în SMZL	
Răspuns complet	Rezoluția organomegaliei (diametrul longitudinal al splinei < 13 cm) Hb > 12 g/dl, trombocite > 100 x 10 ⁹ /l și neutrofile > 1,5x10 ⁹ /l Nu există dovezi de circulație a celulelor B clonale prin citometrie în flux (celule B cu restricție de lanțuri ușoare) Nicio dovadă de infiltrare a măduvei osoase detectată de IHC Test Coombs direct și PET negative (dacă sunt pozitive la diagnostic)
Răspuns parțial	Regresia 50% în toate manifestările măsurabile ale bolii Nu există noi determinări de boală Îmbunătățirea citopeniei Scăderea infiltrației și îmbunătățirea rezervei hematopoietice la biopsia măduvei osoase
Fără modificări	Îmbunătățirea manifestărilor bolii < 10% la colonoscopie și EGD
Progresie	> 50% semne măsurabile ale bolii de la nadir
Recădere	Reapariția oricărui semn măsurabil al bolii

În NMZL se folosesc criteriile de răspuns în limfoamele nodale.

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire

Pacienți asimptomatici cu MZL diseminat (SMZL și NMZL) vor fi monitorizați (*watch and wait*) prin examen fizic, imagistic și clinic, hemoleucogramă și biochimie la fiecare 6 luni.

Intervalul dintre vizite poate fi scurtat atunci când există creșterea splenomegaliei, limfadenopatii, citopenii și/sau simptome legate de boală. Nu se indică examen CT sau biopsia medulară decât dacă există semne de progresie a bolii.

La pacienții HP pozitivi: pentru verificarea eradicării *H. pylori* se recomandă urmărirea endoscopică strictă, cu multiple biopsii luate la 2–3 luni după tratament pentru a exclude progresia tumorii și ulterior (de 2 ori pe an timp de 2 ani) pentru a monitoriza regresia histologică a limfomului.

Pentru EMZL gastric: evaluarea secvențială a biopsiilor gastrice rămâne o procedură de urmărire esențială care să excludă fie boala persistentă, fie apariția precoce a modificărilor epiteliale care pot duce la carcinom gastric, în special la pacienții cu infecție persistentă cu *H. pylori*. Se recomandă criteriile de scor GELA (Tabelul 5). În timp, există un risc mic de diseminare la distanță și transformarea histologică. Transitoriu, apar recăderi histologice care se observă ocazional la endoscopie prin biopsiile de urmărire, dar sunt considerate recidive numai dacă acestea sunt susținute și progresive, deoarece sunt adesea autolimitate, mai ales în absența reinfecției cu *H. pylori*. Se recomandă doar monitorizare în cazul în care aceste modificări sunt persistente. Este recomandată urmărirea endoscopică și sistemică pe termen lung (examen clinic, hemoleucograme la fiecare 12–18 luni).

Riscul de adenocarcinom gastric printre pacienții diagnosticați cu MZL gastric este de 6 ori mai mare decât în populația generală, deși rămâne relativ scăzut.

Pacienții cu EMZL non-gastric care au primit tratament pot fi reevaluați în același mod ca orice alt limfom indolent (examen clinic, laborator, imagistică/biopsie a leziunilor reziduale dacă este indicat) la fiecare 3 luni în primii 2 ani și la fiecare 6 luni după aceea.

Regimuri terapeutice

BR

- Bendamustină 90 mg/m²/zi IV Ziua 1 și 2 (a se utiliza 70 mg/m² la peste 65 ani)
- Rituximab 375 mg/m²/zi IV Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi IV Ziua 1 Ciclurile 2–6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

Profilaxie: Biseptol + acyclovir (3 zile/săpt.)

CLORAMBUCIL-RITUXIMAB

- Clorambucil: 10 mg/m² pe zi Zilele 1–7
- sau
- Clorambucil: 0,3 mg/kg/zi Zilele 1–7
- Rituximab 375 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclurile 2–6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

R-CVP

- Rituximab 375 mg/m² I.V. Ziua 1
- Ciclofosfamidă 400 mg/m² I.V. Zilele 1–5
- Vincristină 1,4 mg/m² I.V. Ziua 1
- Prednison 100 mg/m² P.O. Zilele 1–5

R-CHOP

- Rituximab 375 mg/m² I.V. Ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m² I.V. Ziua 1
- Doxorubicină 50 mg/m² I.V. Ziua 1
- Vincristină 1,4 mg/m² I.V. Ziua 1
- Prednison 40 mg/m² P.O. Zilele 1–5

RF (rituximab/fludarabină)

- Fludarabină: 25 mg/m²/zi IV sau 40 mg/m²/zi oral Zilele 1–3
- Rituximab 375 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclurile 2–6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

Profilaxie: Biseptol + acyclovir (3 zile/săpt.)

LENALIDOMIDĂ + RITUXIMAB

- Lenalidomidă 10 mg/zi din Ziua 9 a Ciclului 1
- Rituximab 375 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi Ziua 1 din Ciclul 2

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 12 cicluri.

VII. Bibliografie selectivă

1. Zucca E., Arcaini L., Buske C., Johnson P.W., Ponzoni M., Raderer M., Ricardi U., Salar A., Stamatopoulos K., Thieblemont C., Wotherspoon A., Ladetto M., ESMO Guidelines Committee, „Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Annals of Oncology*, vol. 31, nr. 1, 2020, pp. 17–29.
2. NCCN ver.1 2025.